

THESIS

1965
WÜRZBURG

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. G. Schaltenbrand

SARKOM DES NERVUS ISCHIADICUS NACH HUNDEBISS

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIV. SMITH
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

INAUGURAL-DISSERTATION

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Richard Demers
aus Moers



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153518_0083

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. G. Schaltenbrand

SARKOM DES NERVUS ISCHIADICUS NACH HUNDEBISS

INAUGURAL-DISSERTATION

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Richard Demers

aus Moers

Referent: Professor Dr. med. G. SCHALTENBRAND

Tag der Promotion: 18. 5. 66

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Disposition

	Seite
<u>Einleitung: Ziel der Arbeit</u>	1
<u>Krankengeschichte des beobachteten Falles.</u>	3
<u>Hauptteil:</u>	
A) <u>Die Sarkome und ihre Vorkommen am peripheren Nerven.</u>	10
-Einteilung der Geschwülste - Rundzellensarkom-	
Die "falschen" Nervengeschwülste.	13
-Ausgangsgewebe - Einteilung - Klinik - Verteilung - Diagnose - Therapie - Prognose-	
B) <u>Sarkom und Unfall.</u>	21
-Stellung des Traumas in der Geschwulstgenese - Seltenheit dieser Geschwülste - traumatische Nervengeschwulst - Thieme's Forderungen zur Anerkennung - Determination - Realisation - Disposition - Carcinombedingungen des Mesenchyms - Einbringung von Carcinogenen oder Erregern - Viren als Geschwulsterreger-	
C) <u>Virus und Tumorbildung.</u>	28
Tumorinduktion durch Viren im Tierexperiment.	
-Tumorstoffe, Chemie, Vermehrung, Lokalisation - Virus-Gen-Verwandtschaft - Natur der Tumorstoffe - Infektiosität - Latenz - Antikörper - Aktivierung - Virusmutation-	

Viren und menschliche Geschwülste. 35

-Versuche zellfreier Übertragung - virus-
bedingte Hyperplasien-

Diskussion.

38

Infektionsmodus

-Vier Möglichkeiten, wie ein Virus infek-
tiös wirken könnte.-

Beziehung zu dem beobachteten Fall.

-Schnelle traumatische Sarkomentstehung -
Literatur - Vermutung, daß es sich in un-
serem Fall um eine Virusmutation handelt.-

Literaturverzeichnis.

I - IX

E i n l e i t u n g

Bei der nun schon recht beachtlichen Zahl der veröffentlichten Sarkomfälle nach einem Trauma findet sich nur ein ganz geringer Prozentsatz von Fällen, die nach Bißverletzungen aufgetreten sind. Dies soll aber nicht allein der Beweggrund zu dieser Veröffentlichung sein, vielmehr scheint uns der vorliegende Fall, der in der Neurologischen Universitätsklinik in Würzburg (Direktor Professor Dr. G. Schaltenbrand) zur Beobachtung kam, in der eigenartigen Form des Erscheinungsbildes und in dem zeitlichen Ablauf der Sarkomentstehung von Bedeutung zu sein. Es soll daher auch die Möglichkeit einer parasitären Entstehung erörtert werden, obwohl hier keine festen Standpunkte bezogen werden können, da in diesen Fragen besonders die experimentelle Geschwulstforschung noch nicht weit genug fortgeschritten ist. Hieraus ergeben sich viele Schwierigkeiten in der Beurteilung dieses Falles, zwangsläufig bleiben viele Fragen ungenügend erörtert oder ganz unbeantwortet.

An Hand eines einzigen Falles läßt sich natürlich nichts Endgültiges sagen, der Zufall und viele uns bis jetzt vielleicht noch unbekannte Faktoren können im Spiel sein. Die Zahl ähnlich gelagerter Fälle ist äußerst gering und nicht im Hinblick auf eine etwaige Virusätiologie erörtert worden, sodaß es daher nicht möglich ist, Gesetzmäßigkeiten abzuleiten.

Es soll daher in dieser Arbeit der Versuch gemacht

werden, zu klären, inwieweit sich einige Ergebnisse, zu denen die Forschung in letzter Zeit auf dem Gebiet der parasitären Geschwulsterregung gelangt ist, in diesem Falle bestätigen und inwieweit diese Vorstellungen den vorliegenden Fall erklären könnten.

K r a n k e n g e s c h i c h t e

Am 21. 11. 1952 stellte sich die damals 34-jährige Patientin zum ersten Male in der Neurologischen Poliklinik vor. Sie klagt über Gehbehinderung im rechten Bein und Schmerzen im Bereich des Kniegelenkes, die in den Fuß hin ausstrahlen. Es wird vermutet, daß es sich um eine infektiöse Neuritis mit Neurombildung an der Stelle des Hundebisses handelt. Der Patientin wird empfohlen, ihre zahlreichen devitalisierten Zähne unter Penicillinschutz sanieren zu lassen und sich dann einer stückweisen Nervenresektion mit anschließender Vereinigung im Gesunden zu unterziehen.

Bei der Klinikaufnahme am 19. 1. 1953 ergibt sich dann folgendes Bild: 34-jährige Hausfrau und Mutter von 3 Kindern. Von den Eltern wird berichtet, daß die Mutter mit 65 Jahren an einer Nierenerkrankung gestorben sei. Der Vater sowie zwei Schwestern leben und sind gesund. Von ihrer Jugend weiß die Patientin, daß sie als Kind sehr anämisch gewesen sei, einige Kinderkrankheiten und mit 13 Jahren eine Gelbsucht durchmachte. 1940 Geburt des ersten, 1942 Geburt des zweiten Kindes. 1944 erkrankte sie an Scharlach.

Am 16. 8. 1947 wurde die Patientin von einem Hund etwas unterhalb des rechten Wadenbeinköpfchens gebissen. Der Hausarzt hat die Wunde nicht gesehen, er erteilte telephonisch den Rat, 14 Tage lang feuchte Umschläge zu machen. Wegen der zeitbedingten Ernährungs-

schwierigkeiten sei die Patientin damals auf beiden Füßen recht schwach gewesen, sie habe jedoch keine Lähmungserscheinungen feststellen können.

1950 Geburt des dritten Kindes. Weil sie das Kind selber stillen wollte, nahm sie große Flüssigkeitsmengen zu sich, wodurch ihr Gewicht bis auf 90 kg zunahm. Zu dieser Zeit fiel ihr bereits auf, daß sie Schwierigkeiten beim Gehen hatte, besonders, wenn sie ihren Mann, einen Forstmeister, auf Pirschgängen begleitete. Mit ihrem rechten Fuß war sie nicht mehr so geschickt wie früher und konnte ihn nicht mehr so leise auf den Boden aufsetzen. Im Sommer 1951 begab sie sich daher in orthopädische Behandlung. Es wurden Einlagen verschrieben, wobei wiederum auffiel, daß eigentlich nur der rechte Fuß Beschwerden machte. Im Sommer 1952 stellten sich Schmerzen am Unterschenkel ein, die in die Zehen ausstrahlten. Die Dorsalflektion des Fußes war nicht mehr möglich. Das Bein wurde elektrisiert und massiert. Gleichzeitig wurde von der Patientin ein Elektrencephalogramm gemacht.

Als augenblickliche Beschwerden gibt die Patientin an, daß sie ihren Fuß nicht mehr heben kann, die ganze Fußmuskulatur sei schwächer geworden. Der Unterschenkel schmerzt an der Lateralseite vom Knie abwärts, über den Zehen ein Taubheitsgefühl.

Der Allgemeinbefund ergibt: 34-jährige Patientin von gutem Ernährungs- und Kräftezustand. Haut und sichtbare Schleimhäute etwas blaß, keine Oedeme, keine Varizen.

Kopf frei beweglich, keine Nackensteifigkeit, kein Klopf- und Druckschmerz. Zähne saniert, die Zunge ist feucht, nicht belegt. Der Rachen ist leicht gerötet. Am Hals kein Anhalt für eine Strumabildung, keine Lymphdrüschenschwellung. Die Lungengrenzen sind gut verschieblich, sonorer Klopfeschall, vesikuläres Atemgeräusch. Das Herz ist nicht verbreitert, die Töne sind rein, die Aktion ist regelmäßig. Das Abdomen ist weich, gut eindrückbar, pathologische Resistenzen nicht tastbar. Die Extremitätengelenke sind aktiv frei beweglich, bis auf das rechte Sprunggelenk, das aber bei der passiven Prüfung sich ebenfalls als frei beweglich erweist.

Der neurologische Befund ergibt an den Hirnnerven keine pathologischen Veränderungen. An den Armen sind Tonus und grobe Kraft ungestört. Die Armsehnen- und Periostreflexe sind rechts und links mittellebhaft, der Mayer'sche Grundgelenksreflex beidseits positiv. Das linke Bein ist gesund, rechts besteht eine typische Peroneuslähmung. Pronation und Dorsalflexion fallen am rechten Fuß völlig aus. Im Bereich des Fibulaköpfchens finden sich mehrere kleinere Narben, die von einem Hundebiß herrühren. Drei Querfinger oberhalb des Wadenbeinkopfes ist der Nerv druckempfindlich. Die Patientin verspürt dabei ein Kribbeln, das nach unten ausstrahlt. Hier läßt sich auch deutlich eine spindeilige Auftreibung des Nerven durchtasten. Lateral besteht von der Mitte des rechten Unterschenkels an ein

Taubheitsgefühl, das im Bereich des Vorfußes vor den Zehen besonders stark bemerkt wird. Beim Gehen wird der Fuß in typischer Weise über die Norm hochgehoben, um ihn nach vorne zu bringen (Steppergang).

Am 20. 1. 1953 ergibt sich bei der Operation nach Freilegung des Nerven, daß dieser im Bereich einer kleinen Bißnarbe proximal vom Fibulaköpfchen deutlich durch straffes Bindegewebe eingeschnürt ist. Er erscheint auf eine Strecke von ca. 6 cm gelblich verfärbt, fettdurchsetzt und verdünnt. Eine Nervennarbe findet sich nicht. Wegen der auf einer ziemlich weiten Strecke ausgedehnten Veränderungen wird nur die äußere Neurolyse vorgenommen, und die Wunde schichtweise vernäht. Der postoperative Verlauf war normal und die Patientin konnte bald in ambulante Behandlung entlassen werden. Die Funktion hat sich nicht geändert, der Zustand ist der gleiche wie zuvor. Die histologische Untersuchung des Operationsmaterials ergab keinen Anhalt für ein Tumorwachstum.

Seit Mitte Mai 1953 verspürt die Patientin im rechten Bein heftige Schmerzen. Sie kommt daher am 23. 6. 1953 in die Neurologische Poliklinik, wo die Beschwerden als kausalgieartige Schmerzen gedeutet und behandelt werden. Am 22. 9. 1953 wird eine Wiederaufnahme in die Klinik erforderlich. Die Nachbehandlung ist abgeschlossen, die Schmerzen im rechten Knie sind jedoch so heftig geworden, daß die Patientin zur weiteren Behandlung wieder stationär aufgenommen wird. Die Narbe

am rechten Unterschenkel ist reizlos, aber sehr druckempfindlich. Besonders die Betastung des Peroneus oberhalb der Narbe ist druckschmerzhaft, gleichzeitig wird ein bis in den Fuß ausstrahlendes Kribbeln hervorgeufen. Die Durchblutung des rechten Unterschenkels ist schlechter als die des linken. Nach zweimaliger Grenzstrangblockade wird die Patientin am 26. 9. 1953 wieder entlassen, muß aber bereits am 15. 10. 1953 wieder stationär aufgenommen werden, weil sich auf der Beugeseite des rechten Oberschenkels in Verlängerung der Operationsnarbe eine Schwellung zeigt, die sehr schmerzempfindlich ist. Man denkt an ein periphlebitisches Infiltrat, die Patientin wird daher mit feuchten Verbänden und lokaler Wärmeapplikation behandelt. Am 20. 10. 1953 gibt sich noch immer der gleiche Lokalbefund; Blutbild, Blutsenkung sowie Urinbefund sind normal. Am 27. 10. 1953 wird der Tumor auf Anraten von Herrn Professor Wachsmuth (Direktor der Chir. Universitätsklinik Würzburg) in Lokalanästhesie punktiert. Die histologische Untersuchung ergibt einwandfrei ein Rundzellensarkom. Die Patientin wurde daraufhin zur Weiterbehandlung an die chirurgische Klinik übergeben. Auf den dort angefertigten Röntgenaufnahmen ist der unscharf begrenzte, etwa faustgroße Tumor deutlich zu erkennen. Auf Wunsch der Patientin wird von einer Ablation vorläufig Abstand genommen und eine Bestrahlungsserie durchgeführt. Am Lokalbefund und an den subjektiven Beschwerden der Patientin hat sich auch nach den ersten Bestrahlungen nichts geändert. Röntgenkontroll-

aufnahmen am 5. 11. 1953 zeigen am Knochen unveränderte Verhältnisse, ebenso bekommt man den Eindruck, daß der Weichteiltumor unverändert geblieben ist. Eine periostale Reaktion findet sich nicht, ebenso ist an den Lungen keine pathologische Veränderung nachweisbar.

Am 4. 12. 1953 wird versucht, den Tumor in toto zu extirpieren. Dies erweist sich aber als unmöglich, da die Geschwulst im Bereich des Kniegelenkes breit infiltrierend in die umgebenden Weichteile vorgewachsen ist. Seinen Ausgang hat er offensichtlich von der Nervenscheide des N. Ischiadicus genommen. Wegen der ausgedehnten Verwachsungen wird der Oberschenkel amputiert und zur histologischen Untersuchung an das Pathologische Institut Würzburg (Direktor Prof. Dr. Kirch) übergeben.

Die Patientin erholte sich rasch und konnte am 23.12. 1953 nach Hause entlassen werden. Im Februar 1954 bekam die Patientin eine Prothese angepaßt, gleichzeitig ergab eine Röntgenuntersuchung keinen Anhalt für eine Metastasierung. Die üblichen Laborbefunde waren ebenfalls normal.

Wie der Hausarzt später mitteilte, verstarb die Patientin 1955 an Lungenmetastasen.

Die histologische Untersuchung des Tumors ergab einwandfrei ein Rundzellensarkom. Im folgenden bringen wir zwei Ausschnitte aus dem histologischen Präparat, wobei wir Wert darauf legen, das Tumorstadium auch innerhalb der Nervenfasern zu zeigen.

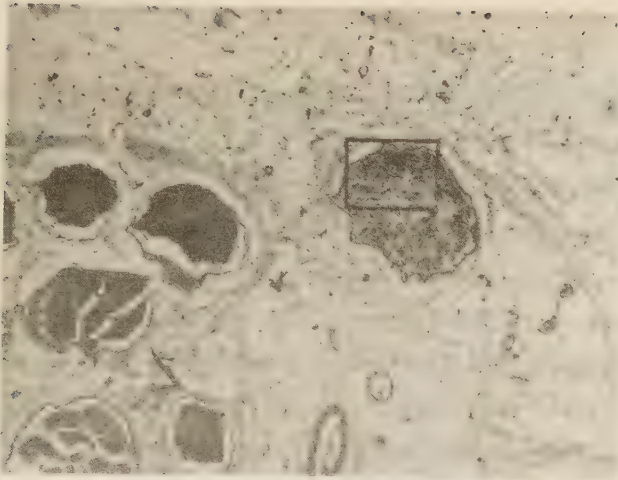


Abb. 1

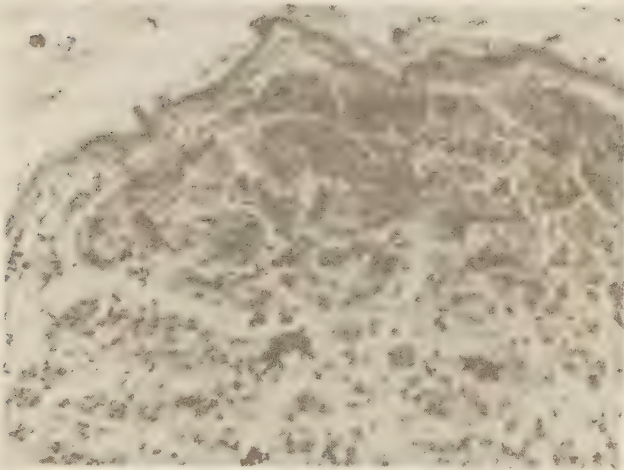


Abb. 2

In Abb. 1 einige Nervenfasern aus dem Querschnitt des N. Ischiadicus. An der rechten Faser erkennt man die tumorösen Veränderungen. Abb. 2 gibt einen Ausschnitt aus dieser Faser wieder. Ungeordnetes Wachstum, Zellreichtum, polymorphkernige Rund- und Spindelzellen, Riesenkerne und vereinzelte Mitosen kennzeichnen das Bild.

A) Die Sarkome und ihre Vorkommen am peripheren Nerven.

Der Ausgangspunkt für jede Krebsentstehung ist die erste Krebszelle, die ausschlaggebend für das Wesen einer Geschwulst wird. Diese erste Krebszelle leitet sich von einer normalen Körperzelle ab und kann jedes Körpergewebe zum Mutterboden haben, oder anders gesagt, soviele Gewebearten der menschliche Körper hat, soviele Krebsarten können an ihm entstehen. Allerdings geschieht dies bei den verschiedenen Geweben in unterschiedlichem Ausmaße.

Um eine Ordnung in diese große Zahl von bösartigen Geschwülsten zu bringen, teilte A l b e r t i n i sie nach dem histologisch-histogenetischen Prinzip in drei Gruppen ein:

- a) Epitheliale Geschwülste
- b) Geschwülste des Binde- und Stützgewebes
- c) Mischgeschwülste

Nach dieser entwicklungsgeschichtlich fundierten Einteilung stellt die erste Gruppe, die Geschwülste des Ektq- und Entoderms, die Carcinome dar, die Sarkome die des Mesenchyms und die Mischgeschwülste Anteile aus oftmals sogar allen drei Keimblättern.

Seit Virchow verstehen wir unter einem Sarkom eine bösartige Neubildung der Gewebe der mesenchymalen Reihe, was für den bislang rein klinischen Begriff eine pathologisch-anatomische Basis schuf. Das Wesen der

Bösartigkeit des Sarkoms liegt, wie bei allen malignen Tumoren, in der unabhängigen Wachstumstendenz, einer Infiltration, Destruktion und Metastasierung. Gegenüber den Carcinomen treten die Sarkome an Häufigkeit jedoch weit in den Hintergrund. B a u e r gibt ihre Häufigkeit mit 5 bis 8 % aller Krebse an. S i - m o n bringt mehrere Statistiken verschiedener Autoren und kommt zu einem ähnlichen Ergebnis. Dies ist insofern verwunderlich, wenn man sich vor Augen hält, daß 82,5 % der Körpermasse zum Binde- und Stützgewebe gerechnet werden. Verständlich wird diese Tatsache wohl dadurch, daß nach unserem heutigen Wissen der Krebs ein weitgehend exogenes Leiden ist. Man denke nur an die vielen physikalischen, chemischen oder strahlenden Noxen, an Berufskrebse und die große Zahl der unspezifischen, von außen eintreffenden Reize, die auch experimentell als krebsfördernd erkannt worden sind.

Auf nähere Einzelheiten des Sarkoms wollen wir hier verzichten, um dies desto eingehender bei den bösartigen Geschwülsten der peripheren Nerven zu tun. Hier soll noch kurz einiges über das Rundzellensarkom, das in unserem Fall vorlag, gesagt werden.

Das Rundzellensarkom zählt zu den wenig differenzierten Formen des Sarkoms. Kennzeichnend für sein mikroskopisches Bild ist das starke Überwiegen der zelligen Elemente gegenüber dem Stützgewebe. Die stark wuchernden mesenchymalen Zellen lösen sich in ihren Bindungen voneinander und formen sich zu Rundzellen mit chromatinreicherem und daher oft rundlichem Kern um.

Man unterscheidet eine großzellige und eine kleinzellige Form, wobei sich die großzellige durch ihre stärkere Protoplasmaentwicklung von der kleinzelligen unterscheidet. Eine besondere Struktur der Zelle sowie des geringen Stützgewebes lassen sich nicht erkennen, Mitosen finden sich massenhaft, und vereinzelt treten Riesenzellen mit übergroßen Kernen auf, was auf eine überstürzte Zellvermehrung schließen läßt.

Beide Formen des Rundzellensarkoms bilden rötlich-weiße Tumoren von sehr weicher Konsistenz, was wohl mit dem Zellreichtum gegenüber dem spärlichen Stützgewebe zu begründen ist. Das Wachstum geht äußerst rasch vor sich, und die Metastasierung geht gewöhnlich weitgehend über die Blut- und Lymphwege. Rundzellensarkome sind klinisch als sehr maligne anzusehen, wobei die kleinzellige Form die bösartigere von beiden ist.

Lassen sich die meisten Geschwülste des Binde- und Stützgewebes als solche gut erkennen, so gibt es doch einige Tumoren, bei denen dies nicht so leicht festgestellt und erwiesen werden kann. Es handelt sich dabei meist um Geschwülste, die das histologische Bild einer Mischgeschwulst zeigen, und die doch von einem Keimblatt ausgingen um durch infiltrierendes Wachstum Gewebe anderer Keimblätter mit zu erfassen. So verhält es sich wahrscheinlich auch bei den Tumoren der Nervenscheiden, bei denen bis heute nicht der ektodermale oder mesodermale Ursprung nachzuweisen ist.

V i r c h o w teilte die Geschwülste der periphe-

ren Nerven in "echte" und "falsche" Nervengeschwülste ein. Hier sollen jedoch nicht die ektodermalen "echten" Geschwülste, die von den Nervenfasern ihren Ausgang nehmen, behandelt werden, sondern die "falschen", von den die Nervenfasern umgebenden Hüllen ausgehenden.

Wenn im fetalen Leben der Nerv in die Peripherie wächst, wird der Achsencylinder von einer strukturlosen Membran, dem Neurolemm, und den Schwann'schen Zellen, alle dem Ektoderm entstammend, begleitet. Um diese ektodermalen Bestandteile legt sich dann eine mesodermale, kollagene Hülle, das Perineurium, das nach der Vervollkommnung mit dem Epineurium und dem die einzelnen Fasern umhüllenden Endoneurium in Verbindung steht. Nach dem weiter oben gesagten müßten alle beteiligten Hüllen, sowohl die ektodermale wie auch die mesodermale, Geschwülste entwickeln können. Bei der Benennung dieser Geschwülste stößt man jedoch auf erhebliche Schwierigkeiten. Die Ursache dafür liegt darin, daß der Name sowohl der Histogenese wie auch dem pathologisch-histologischen Bild gerecht werden muß. Dies führt bei den Mischgeschwülsten leicht zu Unklarheiten und Meinungsverschiedenheiten. So gelingt es zum Beispiel nicht, Retikulumfasern, die die Schwann'sche Scheide zu bilden vermag, von denen des Bindegewebes zu unterscheiden. V i e t a und P a c k und andere Autoren sind der Ansicht, daß mesodermale Tumoren an peripheren Nerven äußerst selten sind. Sie stützen sich dabei auf Arbeiten von M a s s o n und N a -

geotthe, sowie Experimente an Gewebskulturen von Ingebrigsten, Guy, Murray und Stout, die bewiesen, daß die Schwann'schen Scheiden in vitro Retikulinfasern zu bilden vermögen.

Stone (zitiert nach Vieta und Pack) bewies am Neuralrohr beim Frosch, daß diese Zellen multipotent sind und auch die allgemein als mesodermal angesehenen Gewebe nachzuahmen vermögen. Auch Verocay (zitiert nach Maseritz) konnte in seiner Arbeit zur Ätiologie der Nerventumoren Geschwülste mit besonderer, von Mesenchymalfasern differenter, fibrillärer Struktur zeigen, deren Fasern von Elementen ektodermaler Herkunft, den Schwann'schen Scheiden, gebildet werden. Die Ansicht, daß die "falschen" Nervengeschwülste mesodermaler Natur seien, vertrat bereits William Wood (zitiert nach Gross und Schwartz), und v. Recklinghausen, Penfield und Mallory (nach Ritter), Steward und Copeland, Ewing sowie Maseritz sind dergleichen Meinung. Zeitlhofer und Ritter fanden in den Tumoren sowohl ektodermale als auch mesodermale Bestandteile, womit aber noch nicht gesagt ist, von welcher Anlage die Geschwulst ausging. Aus diesen verschiedenen Beobachtungen läßt sich schließen, daß sowohl ektodermale wie auch mesodermale Anteile der Nervenscheiden Ausgangsort für ein geschwulstartiges Wachstum sein können, wobei die Beteiligung der beiden Blätter von Fall zu Fall wechselt

oder verschieden stark sein kann. Die diesem am ehesten gerecht werdende Gliederung der Nervengeschwülste scheint demnach die im folgenden wiedergegebene Einteilung nach E. B u s c h und Erna C h r i - s t e n s e n zu sein, die zwei Hauptgruppen unterscheiden:

I. Tumoren, die rein ektodermalen oder aber auch ektodermalen und mesodermalen Ursprungs sind.

1. Tumoren, die von der Nervenscheide entstehen

a) Neurinom, Schwannom

b) Recklinghausens multiple Neurofibrome,
die in der Hauptsache aus bindegewebigem
Material bestehen, aber auch Neurofibrillen
enthalten.

2. Neuroepitheliom

3. Sympathogoniom

4. Sympathoblastom

5. Ganglioneurom

6. Paragangliom

} ausschließlich ektodermal

II. Tumoren mesodermalen Ursprungs

1. Perineurale Fibrome oder Neurofibrome

(gutartige, den Nerv einschließende Bgw.-Tumoren)

2. Flexiformes Neurofibrom (Verneuil)

3. Sarkome in den verschiedensten Formen.

Soviel über die Geschwülste der peripheren Nerven geschrieben wurde, so viele neue Namen wurden auch ge-

funden, sodaß ein Durcheinander von Nomenklaturen entstand (Jenkins schlägt z.B. für die Synonyme: Neurinom, Schwannom, perineurales Fibrom oder Fibroblastom "pali-saded neuroma" oder "peripheral glioma" die Bezeichnung Neurolemmom vor). Das klinische Bild ist demgegenüber nicht minder verwirrend, sodaß die Diagnose sehr schwer zu stellen ist.

Ewing, Steward und Copeland und andere Autoren sind der Auffassung, daß die Mehrzahl der subcutanen und intramusculären Sarkome ihren Ausgang von den Nervenscheiden nimmt. Es würde schwer sein, dem zu widersprechen, läßt sich doch z. B. aus dem pathologisch-anatomischen Bild eines Spindelzell-sarkoms nicht sagen, welches das Ausgangsgewebe gewesen ist. Als Begründung für diese Ansicht wird unter anderem angeführt, daß sich das gleiche mikroskopische Bild ergibt wie bei den Tumoren, deren Zusammenhang mit einem Nerven mikroskopisch bereits zu erkennen ist. Ferner werden das Ausmaß, die Lokalisation und das ähnliche klinische Verhalten dieser Tumoren als Argument gebracht. Bei der Besprechung des klinischen Bildes wollen wir aber aus praktischen Gründen dem Brauch vieler Autoren folgen und nur die Geschwülste als von einem Nerven ausgehend betrachten, die eng mit ihm in Verbindung stehen. Dabei ist für den Kliniker von besonderem Interesse, an welcher Stelle und mit welcher Häufigkeit er dort einen bösartigen Nerventumor finden kann. Dem soll die folgende Tabelle dienen, die die Ergebnisse

verschiedener Autoren zusammenfaßt. (Quick-Cutler, Maseritz, Steward-Copeland)

Oberarm	22 Fälle	8	%
Unterarm und Hand	30 "	11	%
Oberschenkel	67 "	24	%
Unterschenkel, Fuß	41 "	12,5	%
Knie	20 "	7	%
Flex.brach.	"	2,5	%
Kopf	10 "	3,5	%
Hals	14 "	5	%
Brust	30 "	11	%
Bauch	32 "	11,5	%
Gesäß	6 "	2	%
Genitale	<u>3</u> "	1	%
282 Fälle			

Für die Diagnose der bösartigen Nervengeschwülste gibt es soviel wie keine klinisch sicheren Symptome. Einfach ist die Diagnose, wenn man den Ein- und Austritt eines Nerven an der Geschwulst tasten kann, - die Oberfläche des Tumors kann dabei glatt oder höckerig sein, die Konsistenz derb, prall elastisch bis weich, zerfließlich, - und wohl eine Querverschiebung, nicht aber die in Längsrichtung möglich ist. Treten daneben noch neurologische Erscheinungen auf, so kann mit Sicherheit auf eine Nervengeschwulst geschlossen werden. Aber das ist ein Idealfall, wie er dem Kliniker nur in den seltensten Fällen begegnet.

Schwierig wird die Erkennung schon, wenn Verwachsungen mit der Umgebung sowie eine ausgesprochene Symptomenarmut vorliegen. Wie schwierig sich eine richtige Diagnose gestalten kann, zeigt der von Jos. H. F r i n t z und O. Jack P r i n t z beschriebene Fall eines 63-jährigen Mannes mit Schmerzen an der Aussenseite des Unterschenkels bis zur Fußsohle und Schwellung des ganzen Unterschenkels. Es wurden nacheinander über vier Jahre Verlauf folgende Diagnosen gestellt: Raynaud, Bürger, tiefe Thrombophlebitis, Varikosis, alte Talusfraktur, wiederum vasculäre Spasmen. Schließlich ergab dann eine operative Inspektion und histologische Untersuchung ein Spindelzellsarkom des N. tib.post. - Wie in diesem Fall kommen viele Patienten wegen plötzlich auftretender Schmerzen zum Arzt, ohne daß eine Geschwulst bemerkt wird. Die Mehrzahl kommt jedoch wegen einer symptomlosen Geschwulst und ist in Sorge, es könnte sich um Krebs handeln. - Viëta und Pack geben den Prozentsatz der Patienten, die mit neurologischen Ausfällen zum Arzt kommen mit nur 20 % an. Für den Untersucher ergeben sich hieraus erhebliche Schwierigkeiten, offenbar verträgt ein Nerv lange eine extreme Zerfaserung, ohne neurologisch als krank erkannt zu werden. Viele Patienten bemerken den Tumor und spüren auch, daß sich "da etwas tut", gehen jedoch nicht zum Arzt. Viëta und Pack berechnen die durchschnittliche "Wartezeit mit Symptomen" mit 22 Monaten, was wiederum auf das verhältnismäßig langsame Fort-

schreiten des Wachstums hinweist. Abschließend kann gesagt werden, daß die Skala der Symptome von völliger Symptomlosigkeit über irreführende Hinweise bis zum stärksten neurologischen Ausfall führen kann. Neuralgien, Parästhesien und Paresen werden oft im späteren Stadium beobachtet, wobei die Ursache für diese Beschwerden wohl in einer Alteration des Nerven zu suchen ist, die frühzeitig durch den wachsenden Tumor hervorgerufen wird. Hat ein Untersucher einmal das Glück, aus den Symptomen mit ziemlicher Sicherheit auf einen bösartigen Nerventumor schließen zu können, so ist differentialdiagnostisch das seltene Myxosarkom, das von der Fascie entspringt, mit in Erwägung zu ziehen und die Diagnose zu sichern, weil die Myxosarkome sich als noch bösartiger erwiesen haben, jedoch auf RÖ-Strahlen sehr gut ansprechen.

Die meisten Autoren beobachteten, daß Männer zu-
meist im 5. Jahrzehnt, Frauen etwas früher erkrankten. Bei den Männern findet sich ein leichtes Überwiegen der Fälle gegenüber den Frauen (Vieta-Pack, Maseritz, Busch-Christensen).

Was die Therapie der bösartigen Nervengeschwülste betrifft, so richtet sie sich zum Großteil nach dem Grad der Malignität des Einzelfalles. V i e t a und P a c k unterscheiden 4 Grade von Malignität, wobei in den niedrigen Graden ein mäßiges Wachstum des Tumors mit relativ viel Interzellulärsubstanz gefunden wird, während bei Grad III und IV bereits ein Überwiegen

der zelligen Elemente und eine große Tendenz zu Metastasen von Bedeutung sind. Dementsprechend kann man bei der Behandlung der niedrigen Grade mit einer gründlichen lokalen **Excision** auskommen, wobei sämtliches umgebendes Gewebe, sei es Nerv, Gefäß, Muskel oder Knochen, "en bloc" exstirpiert werden müssen, vor allem müssen die Ursprungsnerven weit im Gesunden entfernt werden, weil diese Tumoren eine gewisse Tendenz zeigen, am Nerven fortzuschreiten (Vieta-Pack, Busch-Christensen, Quick-Cutler). Bei hohen Graden der Malignität empfiehlt sich eine sorgfältige Amputation. Wie die Arbeiten der vorgenannten Autoren zeigen, wurde mit prä- und postoperativer Röntgenbestrahlung die Gefahr der Rezidivierung eingedämmt. Lungenmetastasen fanden sich bei Grad II und III (Quick-Cutler) bei 20 % der beobachteten Fälle, 50 % der Patienten dieser Grade starben innerhalb weniger Jahre an Metastasen. Bei 17 Patienten mit Tumoren geringerer Malignität fanden Vieta und Pack nach radikaler **Excision** 4 Fälle, die fünf Jahre und mehr rezidivfrei blieben, bei sorgfältiger Amputation an 11 Patienten höherer Malignitätsgrade lebten 3 Patienten über fünf Jahre, ohne daß ein Anzeichen für eine erneute Erkrankung vorlag.

B) Sarkom und Unfall.

Die Frage einer traumatisch mitbestimmten Krebsgenese ist lange Zeit hart debattiert worden, und manche Autoren verneinen überhaupt jeden Zusammenhang. Wir wollen deshalb auf dieses Thema eingehen, weil unseres Wissens hier noch nie auf den etwaigen Zusammenhang mit einer Virusinfektion im Hinblick auf eine Virusätiologie des Krebses hingewiesen worden ist.

Wie man nach unseren heutigen Vorstellungen von der Krebsgenese annehmen darf, entstehen bösartige Geschwülste aus einem Zusammenwirken verschiedenster Reize, spezifischer und unspezifischer Natur. Wie bereits weiter oben erwähnt, sind diese Reize meist exogener Natur, aber auch endogene Stoffe wie die Hormone, Fermente, Vitamine und die teilweise den Cancerogenen verwandten Inkrete und Exkrete können bis zu einem gewissen Grade in die experimentell untermauerte Vorstellung von der Cancerogenese eingeordnet werden. So läßt sich auch das Trauma, sogar das sogenannte stumpfe Trauma, mit in diese Vorstellungen einbeziehen. Dies wäre mißverstanden, wollte man allzu leichtfertig einer traumatischen Genese im Einzelfall zustimmen, man muß vielmehr strenge Maßstäbe bei der Anerkennung anlegen. Wie einige Autoren zeigen, wurden um die Jahrhundertwende bis zu 23 % aller Krebsvorkommen überhaupt traumatisch erklärt. Nach den Ergebnissen, die uns heute in die Lage versetzen, einen Zusammenhang anzunehmen, nimmt dieser Prozentsatz erheblich ab. So fand **D i e t r i c h** bei

einer Zahl von ungefähr 5 Millionen Kriegsverwundungen nur 40 Fälle von Krebsvorkommen, bei denen ein Zusammenhang gegeben schien. Umso erstaunlicher ist es, daß gerade bei den an sich schon seltenen bösartigen Nervengeschwülsten doch verhältnismäßig viele Fälle mit einem Trauma in der Vorgeschichte beschrieben wurden. Unter den in letzter Zeit veröffentlichten Arbeiten finden sich bei Q u i c k und C u t l e r 14 Patienten mit Traumagenese in der Vorgeschichte unter 72 Fällen, S t e w a r d und C o p e l a n d fanden 8 derartige Fälle unter 83 Patienten, wobei hier jedoch in keinem Fall die traumatische Genese genügend gesichert wurde. M o n e y fand bei 154 Geschwülsten an peripheren Nerven 19 bösartige, die mit einem Trauma in Verbindung zu bringen sind. Aus der Tatsache, daß bei den bösartigen Nervengeschwülsten die Extremitäten gegenüber anderen Körperzonen die Mehrzahl der Fälle auf sich vereinigen, muß man dem Gelegenheitstrauma hier eine größere Bedeutung beimessen, wenn man hierin nicht sogar eine traumatisch mitbestimmte Sarkomgenese nochmals bestätigt sehen will. Es würde den Rahmen dieser Arbeit überschreiten, wollten wir auf die Forderungen, die erhoben werden, damit einer Geschwulst eine traumatische Genese zuerkannt werden kann, ausführlich eingehen. T h i e m e setzt zur Anerkennung eine erhebliche Verletzung voraus, die an einer vorher gesunden Stelle angreift. Die beobachtete Geschwulst muß mit dem vorausgegangenen Trauma örtlich

übereinstimmen und den Entwicklungsbedingungen von Spontankrebsen gleicher Lokalisation und Struktur entsprechen. Schließlich fordert T h i e m e Brückensymptome, das heißt einen fortlaufenden Zusammenhang zwischen den pathologischen Erscheinungen von Trauma und Tumor. Hierzu muß allerdings gesagt werden, daß Brückensymptome wohl eher für die Auslösung einer bereits bestehenden Geschwulstanlage oder für die Verschlimmerung einer bereits bestehenden Geschwulst sprechen (F e n s t e r).

Fragen wir uns zunächst, welche Stellung ein Trauma im Hinblick auf eine Sarkomgenese einnehmen kann. Am einfachsten liegen die Verhältnisse, wenn eine Verletzung auf eine bereits im Wachstum befindliche Geschwulst einwirkt und zu deren Verschlimmerung beiträgt. Bekannt ist die zunehmende Bösartigkeit und Metastasierungsgefahr bei Probeexcisionen an bösartigen Geschwülsten. Schon schwieriger vertretbar ist die Ansicht, daß ein einmaliges Trauma eine Geschwulstanlage trifft und diese zur Auslösung bringt, sie realisiert. So ist experimentell nachgewiesen worden, daß mit Teerpinselungen vorgeschädigte Mäuse nach einer Brandverletzung ¹⁾ an der betroffenen Stelle einen Krebs zeigten. Es müssen also bereits geschädigte Zellen getroffen werden, sei es, daß diese Schädigung erworben (Berufskrebse) oder aber geboren (Neurofibrome, Naevi) sei. Sie muß

1) Dieser Versuch gelingt eigenartigerweise nur bei einer Brandverletzung, andere Traumen führen bei einmaligem Einwirken nicht zur Krebs.

jedenfalls in dem Sinne aufgefaßt werden, daß bei den Regenerationsvorgängen nach dem Trauma die wachstumshemmenden Faktoren ausgeschaltet sind. Es fragt sich nur, warum nicht bei viel mehr Verletzungen eine krebssige Entartung erfolgt, und hier scheint der neben dem Realisationsfaktor weit wichtigere Determinationsfaktor ausschlaggebend zu sein. In dem erwähnten Mäuseversuch wird eine Determination durch die Teerpinselfungen erreicht, genügend lange Pinselungen führen aber auch ohne einen Realisationsfaktor zur Bildung von Papillomen und zum Carcinom. Der Realisationsfaktor ist hier gleicher Natur wie der Determinationsfaktor. Ein Trauma kann nun bei der Schaffung einer Anlage mitbeteiligt sein, wie verschiedene Autoren feststellten. Dabei genügt das Herauslösen einer Zelle aus ihrem Zellverband jedoch nicht; ob eine Änderung der Stoffwechselverhältnisse zu einer Mutation ausreichend ist, ist noch fraglich. Wahrscheinlicher ist, daß spezifische, physikalische oder chemische Noxen noch hinzutreten müssen, wobei einer Infektion mit anschließendem verzögertem Heilungsverlauf einige Bedeutung beizumessen ist. Somit wäre das Trauma nur mittelbar in die Determination eingeschaltet. Die Determination verlangt nach einem spezifischen Reiz, einem Cancerogen, das die voll ausdifferenzierte Zelle in ihrem Erbgefüge verändert. Zur Realisation dagegen genügt bereits ein unspezifischer Reiz, sei er infektiöser, chemischer, toxischer oder physikalischer Art.

Wie sich wiederum an Tierversuchen deutlich machen ließ, spricht jeder Organismus verschieden auf die Kette von Determination und Realisation an. Die Ursache dafür ist im Organismus selber zu suchen und liegt in der Konstitution. Hierzu kommt noch, daß je nach Abwehrlage, Ernährungszustand, Alter oder Vor-schädigung eine Krebsbereitschaft, eine Disposition vorliegt. Auch hier scheint das Trauma eine wichtige Stellung einzunehmen, es kann Disposition schaffen. Vielen spezifischen und unspezifischen Reizen wird ein Wirkungsfeld aufgetan, und so der Boden für eine kreb-sige Entartung vorbereitet. Gerade durch das perforie-rende Trauma wird dem Mesenchym eine gleiche Situation wie dem Epithel geschaffen, und wenn ein Cancerogen bislang nur am Epithel angreifen konnte, so wird ihm jetzt auch die Möglichkeit am Mesenchym gegeben. So ist bei den traumatisch mitbestimmten Krebsen der An-teil der Sarkome gegenüber den Carcinomen größer als das bei der gewöhnlichen Sarkom-Carcinom-Relation der Fall ist.

Von den meisten Autoren wird, wenn sie auf die Car-cinombedingungen für das Mesenchym zu sprechen kommen, an eine der Noxen gedacht, die wir als Carcinogene be-zeichnen, die Möglichkeit einer Einbringung von Para-siten jedoch nicht erörtert. Auf der Suche nach d e m Krebserreger wurden zwar schon viele Parasiten ange-schuldigt, - Fischer-Wasels: "Man kann sagen, daß es kaum eine Parasitenart gibt, die noch nicht in Ge-

schwülsten gefunden worden ist." - heute glauben wir zu wissen, daß es d e n Krebserreger nicht gibt. Nach genauester Untersuchung kennen wir eigentlich nur noch 3 Fälle von Krebs, bei dessen Ätiologie höhere Parasiten eine bedeutende Rolle spielen: den Bilharzia-Blasen-Krebs der Fellachen (hervorgerufen durch das Schistosomum haematobium bilharzii), den Gallengangkrebs bei Fischern des Kurischen Haffs (Episthorchis felineus) und den Leberkrebs bei den Japanern durch einen Leberegel, Distomum japonicum.

Das Problem der parasitären Krebserregung bekommt in neuerer Zeit durch unsere Kenntnisse von den Tumoren ein anderes Gesicht. Diese Kenntnisse über Viren als Geschwulsterreger sind, vor allem in der menschlichen Geschwulstpathologie noch sehr dürftig. Die meisten Beobachtungen und Experimente beschäftigen sich mit Virusgeschwülsten bei Tieren. Hier ist es einwandfrei erwiesen, daß Viren tumorinduzierend sein können. Diese Ergebnisse sind zwar nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragbar, jedoch ist bislang kein grundlegender Unterschied zwischen dem Geschwulstwachstum beim Menschen und Tier von den Gegnern einer Virusätiologie des Krebses angegeben worden, der nicht widerlegt werden konnte (S t a n l e y). Wenn bislang beim Menschen manchmal ein Virus vermutet wurde, so bestand doch experimentell immer die große Schwierigkeit, daß dieses "Virus" auf ein ähnliches, möglichst verwandtes und ebenfalls zum Befall durch dieses Virus

geeignetes Gewebe gebracht werden mußte. Vielleicht wird es in Zukunft einmal gelingen, so durch Ultrafiltrate auch beim Menschen eine bösartige Virusschwulst nachzuweisen. Wenn man im Experiment noch nicht soweit vorgedrungen ist, eine Virusätiologie als gesichert hinzustellen, so sollte es durchaus berechtigt sein, von klinischer Seite her Fälle zu sammeln und zu erörtern, bei denen eine Viruserregung mit in Betracht kommen muß. Wir nehmen an, daß z. B. der Hundespeichel, wie in unserem Fall, derart mit den verschiedensten Parasiten durchsetzt sein kann, daß eine Einimpfung eines Tumorerregers im Hundespeichel durch einen Biß möglich ist. Wir schließen in dem von uns beobachteten Fall aus Gründen, die in der abschließenden Diskussion dargelegt werden, auf eine Virusätiologie. Sollten dann noch einige ähnliche Fälle bekannt werden, so wäre dies nicht allein von wissenschaftlich-klinischer Seite von Bedeutung, sondern auch von Seiten der Gutachter und Versicherungen wäre damit dem Trauma in bestimmten Fällen eine ganz andere Stellung in der Geschwulstätiologie beizumessen.

Es fragt sich im Augenblick nur, ob wir von den Kenntnissen, die wir heute über Viren als Geschwulsterreger haben, zu derartigen Schlüssen kommen können, und inwieweit diese berechtigt sind.

C) Virus und Tumorbildung.

Seitdem E l l e r m a n n und B a n g die Virusinduktion der Hühnchenleukosis entdeckten und R o u s 1910 mit einem Ultrafiltrat eine zellfreie Sarkomerzeugung am Huhn gelang, ist eine Virusätiologie des Krebses heftig diskutiert worden. Zu diesen ersten experimentellen Ergebnissen kamen noch weitere erfolgreiche Versuche, auch bei anderen Tieren in ähnlicher Weise Geschwülste zu erzeugen, z. B. an Maus, Ratte, Hamster, Eichhörnchen, Kaninchen, Damhirsch, Pferd, Ente, Frosch, Salamander. Hierbei wurden die Kenntnisse über Viren und ihre Beziehungen zur Tumorinduktion so erweitert, daß heute die meisten Autoren einer Meinung sind: Daß es eine Virus-theorie des Krebses nicht gibt, daß sich vielmehr eine Tumorinduktion durch Viren in die Vielzahl der Möglichkeiten der Krebsentstehung einordnen muß. Was wir bislang von den Virustumoren der Tiere kennenlernten, läßt sich nur teilweise auch auf menschliche Verhältnisse übertragen, bedarf aber in jedem Fall noch einer exakten wissenschaftlichen Bestätigung, was bis heute noch nicht gelungen ist.

V. E u l e r definierte die Viren als hochinfektiöses Agens, das sich in den Zellen des Wirtsorganismus vermehrt und im befallenen Organismus eine Antikörperbildung hervorruft. Durch das Elektronenmikroskop sind für uns heute die Viren sichtbar. Sie

liegen in ihrer Größenordnung auf der Grenze zwischen belebter und unbelebter Materie, zwischen den größten bisher bekannten Molekülen und den kleinsten lebenden Körpern.

Soviel wir bis heute wissen, sind die Tumurviren Nukleoproteine, die außerdem noch einen Lipoidanteil haben. Versuche am Tabakmosaikvirus zeigten, daß der Nukleinsäureanteil der informierende Faktor ist, während die Proteine die Träger der Antigeneigenschaften sind. Die Annahme, daß alle Viren ausschließlich DNS oder RNS, also zelleigene Bausteine, enthalten, bestätigte sich nicht. Man kennt heute Tumurviren, die nur DNS oder andere, die nur RNS enthalten. Dieser Unterschied könnte auf einer verschiedenen Lokalisation der Viren in der Zelle hindeuten. So ließ sich zeigen, daß der Shope-Papilloma-Virus DNS enthält und in der Nähe des Nukleolus gebildet wird, ähnlich beim Polyomavirus. Die meisten übrigen Viren enthalten jedoch RNS und wurden bislang nur im Cytoplasma gefunden. Vom sogenannten Lucké-Virus weiß man, daß es zunächst im Zellkern gebildet wird, dann in das Cytoplasma abwandert. Diese und andere Befunde lassen auf eine nahe Verwandtschaft der Viren mit zelleigenen Bausteinen und deren Verhalten vermuten. Im Experiment konnte dann auch gezeigt werden, daß Viren ein Teil der Zellnukleoproteine, der Gene, werden können (Stanley). So konnte auch in der Gewebekultus nachgewiesen werden, daß bei Verwendung verschiedener Stäm-

me des Rous-Sarkom-Virus verschiedene Zelltypen entstanden, das Virus also in den genetischen Apparat der infizierten Zellen in verschiedener Weise eingriff (T e m i n und H a r b e r s). Noch deutlicher wird die Verwandtschaft zwischen Viren und Genen bei der Übertragung von Viren, die auf Serotyp- E_1 -Salmonella-Zellen gewachsen sind, auf Serotyp- E_2 -Zellen, wobei dann ein Teil der Serotyp- E_2 -Zellen in Serotyp- E_1 -Zellen umgewandelt wird.

(S t a n l e y). In diesem Sinne führt Stanley auch die Arbeiten von G r i f f i t h , A v e r y , L e i d y und A l e x a n d e r , H o t c h - k i s s , E p h r u s s i - T a y l o r an, die ebenfalls zu dem Ergebnis kamen, daß die Verwandtschaft zwischen den Tumorigenen und den Genen außerordentlich eng sein müßte. Bei dieser nahen Verwandtschaft im chemischen Aufbau und in der Struktur bestärkte sich auch bald die Vermutung, daß hier auch eine ähnliche Vermehrung, eine ähnliche Art der zell-eigenen Bausteine in die Struktur einzubauen, und ebenso als Prägestempel für neue Virusbausteine zu dienen und das Gefüge zu mutieren, vorliegt. Man nimmt daher heute chemisch leicht zugängliche Viren als Modell für die chemisch schwer zugänglichen Gene..

Die Vermehrung der Viren erfolgt intrazellulär und geht bei den Tumorigenen zumeist synchron mit der Zellteilung, eine Hemmung der Zellteilung durch

Cytostatica oder Strahlen stört daher auch eine Vermehrung. An Hühnchen-Fibroblasten, die mit Rous-Sarkom-Virus infiziert wurden, konnte dies in vitro verfolgt werden. Man könnte daher annehmen, daß sich das Virus an den genetischen Apparat der Zelle angliedert hat und so eine Mutation hervorgerufen hat, die Parallelität Virus-Gen spricht sehr dafür. An anderen Viren wurde dagegen aber festgestellt, daß sie sich völlig unabhängig von der Zellteilung vermehrten, z. B. beim RFL-Lymphomatosevirus. Wie hier der Einfluß des Virus auf die genetische Information und somit auf die Mutation erfolgt, ist noch unbekannt. In diesem Zusammenhang sind die Versuche von einigen Untersuchern, vor allem M c I n t o s h , von Bedeutung, denen es gelang, einen Zusammenhang zwischen den bislang bekannten Cancerogenen und Tumoviren zu finden. Durch cancerogene Stoffe sollen einige Gene in Tumoviren umgewandelt werden, die sich wiederum aus zellfreien Extrakten auf andere Versuchstiere übertragen lassen und dort die gleiche Geschwulst auslösen. Das ist offenbar der Beweis, daß Krebs sowohl durch Cancerogene wie auch durch Viren verursacht wird, wobei aber die Bildung eines Tumovirus stattfinden kann, aber nicht muß (B a u e r) .

Es erhebt sich nun die Frage, inwieweit es sich bei den Tumoviren um rein endogene Vorgänge oder aber um exogene Agentien, wie bei den übrigen Viren handelt. Mitteilungen über Krebshäuser sowie Statisti-

ken von Krebsgegenden und Krebsfamilien lassen nur sehr unsichere Schlüsse auf einen etwaigen Virusbefall zu; Umwelteinflüsse und Krebsdisposition lassen sich dabei nur selten berücksichtigen. Man konnte aber feststellen, daß Mäuse in Laboratorien, in deren Nähe mit Polyomavirus gearbeitet wurde, Antikörper gegen das Virus bildeten, obwohl sie nicht mit den Virusexperimenten in Berührung kamen. Ebenso fand man bei einigen Untersuchern, die lange Zeit mit dem Virus gearbeitet hatten, Antikörper im Blut, ohne daß irgendeine Erkrankung aufgetreten wäre. Dies läßt vermuten, daß zumindest ein Teil der Tumurviren Substanzen enthält, die normalerweise nur endogen vorkommen, daß es aber doch eine Art von exogenem Befall gibt. Als Modellfall für einen exogenen Befall führen verschiedene Autoren das Einwirken von temperierten Phagen, sogenannten Prophagen, auf Bakterien an. Die Prophagen vermehren sich synchron der Zellteilung der Wirtszelle und können spontan virulent werden. Dies kann aus uns noch unbekannten Gründen oder aber unter Einfluß von Cancerogenen, UV-Licht oder anderen Strahlen erfolgen. Ob es sich bei den Tumurviren wirklich um ähnliche Vorgänge wie bei den Bakteriophagen handelt, kann noch nicht gesagt werden. Das dabei vorausgesetzte Provirus wird von einigen Autoren in Frage gestellt.

Die in letzter Zeit auf der Suche nach den weiteren Viren neuentdeckten Viren könnten uns da weiter-

helfen; denn von diesen Viren wissen wir, daß sie von Zeit zu Zeit durch unseren Körper kreisen, ohne daß wir sie mit einer Krankheit in Beziehung bringen können. Sie verhalten sich zum großen Teil nicht-infektiös oder aber inaktiv. Es gibt Beobachtungen bei Tier und Mensch, daß manche Viren jahrelang, oft lebenslang latent im Körper bleiben können. Die meisten Menschen werden z. B. schon sehr früh in ihrem Leben mit dem Herpes-Virus infiziert, ohne daß die Erkrankung zum Ausbruch kommt. Eine plötzliche Erkrankung, die latente Infektion vorausgesetzt, beruht zum einen auf einer Aktivierung der latenten Infektion - z. B. einer Resistenzminderung des Körpers -, zum anderen aber wohl auch auf einer Eigenschaftsänderung des Virus. Bei Tieren wurden solche Beobachtungen bei Tumorigenen gemacht, und man konnte in einigen Fällen bereits die umstimmenden Faktoren feststellen. So entfaltet der Bittner-Faktor, der als Erreger eines Mamma-Ca's bei Mäusen auftritt, nur unter der Wirkung mammatropen Hormons seine Wirkung, oder das Kaninchen-Papillom-Virus reagiert auf Carcinogene besonders leicht.

Bei der weiteren Erörterung darf man nicht daran vorbeisehen, daß der Körper gegen jedes Antigen, so auch gegen Viren, Antikörper in Freiheit setzt. Eine latente Infektion ist daher wohl von einer Antikörperbildung begleitet, was sich serologisch nachweisen läßt; die Antikörper sind jedoch nicht in der Lage,

das Virus abzutöten, wodurch es erst zur latenten Infektion kommt. Die Viren werden von den Antikörpern neutralisiert, und zur Aktivierung muß daher die Resistenz gemindert oder durchbrochen werden - z. B. durch schwere Schädigung des Wirtsorganismus. Intrazelluläre Viren können von den Antikörpern schließlich gar nicht erreicht werden. Sie leben oft latent in Symbiose mit der Zelle, was wohl auf einer engen Koppelung an die Zelleiweiße beruht.

Durch viele Experimente wurde belegt, daß Viren äußerst variable Gebilde sind, und daß es zu Änderungen in ihren Eigenschaften, zur Mutation, kommen kann. Es ist daher durchaus denkbar, daß latente Viren ihre Eigenschaften ändern, daß sie auf die Zellinformation im Sinne einer unbeschränkten Vermehrung einwirken. Die Ursache einer solchen Mutation kann ganz verschiedener Art sein. Wie oben bei den Bakteriophagen gesagt, sind alle uns als krebserregend bekannten Faktoren dazu fähig - also "spezifische" Reize -, aber auch "unspezifische" Reize wie Zucht- und Umweltsbedingungen führten im Tierversuch zu Mutationen. Wie groß die Variabilität der Tumorstoffe ist, zeigen die Versuche, Tumorstoffe von einer Spezies auf eine andere Tierart zu übertragen. Zunächst wußte man nur, daß die Tumorstoffe nur bei immer den gleichen Tierstämmen angingen und dort jeweils die gleiche Geschwulst hervorriefen. Experimentell konnte jedoch das Rous-Virus an Enten und Pisanen adaptiert werden (D u r a n -

R e y n a l s), das Polyomavirus der Maus an Ratte und Hamster.

Anfangliche Versuche durch zellfreie Extrakte aus menschlichen Neoplasmen Geschwülste zu erzeugen, schlugen fehl (F i s c h e r - W a s e l s). S t e w a r d konnte aber in der Gewebekultur durch Extrakte aus menschlichen Neoplasmen Zellproliferationen mit zellulären Veränderungen beobachten. Das gleiche Ergebnis erhielt er mit bestimmten Fraktionen des Harns tumorkranker Kinder. S c h w a r t z und Mitarbeiter fanden eine Zunahme und ein rascheres Auftreten von Leukämie bei einem Mäusestamm, der allerdings schon eine recht hohe Leukämierate hatte, wenn sie ihn mit zellfreien Extrakten aus Gehirnen verstorbener Leukämie-Patienten beimpften.

Diese und ähnliche Experimente von T r e e t a n , G r a c e ¹⁾, G i r a r d i , L a c o u r ²⁾ und

1) G r a c e , J. T. und Mitarbeiter brachten zellfreie Extrakte verschiedener gutartiger und bösartiger menschlicher Tumoren auf Gewebekulturen und beimpften mit den gleichen Extrakten Mäuse und Hamster. Bei den direkt beimpften Tieren zeigten sich bei einigen Mäusen nach ca. 7 bis 8 Monaten verschiedene bösartige Tumoren, bei Überimpfung von der Gewebekultur fanden sich 7 bis 12 Monate nach der Beimpfung jedoch noch keine Tumoren bei Maus oder Hamster.

2) L a c o u r , F. und Mitarbeiter fanden, daß Ribonukleinsäureextrakte aus den Lymphknoten von Leukämiepatienten auf Mäuse überimpft, an der Injektionsstelle schnell wachsende maligne Tumoren erzeugten, die sich auch auf andere Mäuse weiter übertragen ließen.

anderen scheinen darauf hinzudeuten, daß auch das menschliche Krebsproblem in einem gewissen Zusammenhang mit dem Virusproblem steht. An menschlichen Neoplas mazellen wurden elektronenmikroskopisch bereits sphärische Partikel beobachtet, es läßt sich jedoch noch nicht sagen, ob es sich dabei wirklich um Viren handelt. Die von Bernhard und Mitarbeitern (nach Gönert) in menschlichen Leukämie-Zellen gefundenen virusähnlichen Körperchen erwiesen sich später als Mitochondrien. In der Milch besonders krebskranker Frauen wurden Partikel gefunden, die dem Bittner-Faktor der Mäuse ähnlich sein könnten. Hierüber liegen jedoch noch keine näheren Aussagen vor.

In diesem Zusammenhang ist die Entdeckung D. P. Burkitt's von Bedeutung, der in Afrika ganz eigenartige, Lymphosarkomen ähnliche Tumoren bei Kindern fand. Burkitt konnte nachweisen, daß diese Tumoren nur in ganz bestimmten Gegenden mit gleichem Klima auftreten, und daß in diesen Gegenden besondere Insekten leben, in denen er den Krankheitsüberträger sieht. Hier sind jetzt vor allem virologische Nachforschungen im Gange, endgültige Ergebnisse liegen jedoch noch nicht vor.

Bislang kennen wir beim Menschen erst vier Tumoren, die man aber besser zu den hyperplastischen Gewebswucherungen zählen sollte, die virusbedingt sind: die Haut-Warzen, das Molluscum contagiosum, einige Papillome und die Kondylome. Diese Geschwülste sind

einigen virusbedingten Tiertumoren sehr ähnlich und stehen mit dem Krebsproblem insofern in Beziehung, als sie den Boden für ein malignes Entarten stellen können, daß sie Präcancerosen sein können. Stanley ist der Meinung, daß, sobald in den Laboratorien auch auf den menschlichen Krebs die gleiche Technik, die zum Nachweis gewisser tierischer Tumor-Viren benutzt wurde, angewendet würde, auch beim Menschen mit der Entdeckung weiterer geschwulstinduzierender Viren zu rechnen ist.

D i s k u s s i o n

Um die Vielzahl der Befunde im Vorausgesagten einmal zusammenzufassen, wären demnach grob schematisch vier verschiedene Wege, die ein Virus einschlagen könnte um krebserregend zu wirken, zu verfolgen, wobei sich einige Vorgänge jedoch sehr gut miteinander paaren können, wenn nicht das ganze Geschehen noch viel komplizierter ist, als wir es uns heute vorstellen.

1. Das Virus wird infektiös in den Körper eingebracht, wie es in den verschiedenen Tierversuchen geschah. Gegen diesen Vorgang beim Menschen spricht jedoch die Beobachtung, daß bis jetzt noch keine Form des infektiösen Krebses bekannt ist, und daß bei den vielen Verletzungen, die tagtäglich geschehen, eine viel größere Anzahl posttraumatischer Krebse eintreten müßte.
2. Das Virus entsteht durch einen spezifischen Reiz im Körper, ist also rein endogener Natur. Wir weisen in diesem Zusammenhang nochmals auf die Versuche von Mc I n t o s h hin, der ein durch Teerpinselungen erzeugtes Sarkom durch zellfreie Extrakte weiter verpflanzen konnte. Ähnliche Versuche gelangen auch beim Hühnersarkom, das durch

Methylenblau induziert wurde, und bei einigen strahleninduzierten Leukämien. Man muß hier wohl annehmen, daß durch die Vorbehandlung mit den spezifischen Reizen ein Tumovirus entstanden ist, vermutlich aus einem Gen.

3. Eine latente Virusinfektion kommt zum Aufflackern. Ob diese latente Infektion angeboren sein kann, ist bislang für Tumoviren noch nicht entschieden, daß aber ein anderes Virus etwa bei einem Trauma eingebracht wird und latent bleibt bis es durch einen Reiz infektiös wird, ist bereits experimentell untermauert. Zu dieser Aktivierung bedarf es einer Minderung der Körperresistenz, die oft durch eine schwere Schädigung des Wirtsorganismus bedingt ist. Aber auch geringe Einflüsse genügen manchmal bereits, z. B. erkranken Katzen, die mit dem Agranulocytose-Virus latent befallen sind, oft bereits schon bei Milieuwechsel, oder das Kaninchenpapillom-Virus ist durch Cancerogene besonders schnell zu aktivieren.
4. Bei der latenten Infektion kommt neben der Aktivierung durch Resistenzschwäche noch der Mutation eine besondere Bedeutung zu. Bei der nahen Verwandtschaft der Gene und Viren, wie ja bereits erwähnt wurde, nimmt man an, daß Viren so mutieren können, daß sie an die Stelle eines Gens treten und so die ganze Zelle in ihrem Erbgefüge ändern (Salmonella-

Zellen Serotyp E_2 wurden zu Serotyp E_1 -Zellen). An ruhenden Phagen konnte man, wie bei jeder Zelle, beobachten, daß im Ruhestadium der Phage von einer Mutation nichts zu erkennen ist. Diese tritt erst dann in Erscheinung, wenn die Zelle zur Teilung angeregt wird. Ob nun die Mutation in der Ruhephase oder während der Teilung erfolgt, kann noch nicht gesagt werden. Allerdings konnten Rubin und Temin beim Rous-Virus zeigen, daß hier die Mutation während der Vermehrung in den Zellen erfolgte. Wie weiter oben bereits geschildert, geht bei den meisten latenten Viren die Vermehrung synchron mit der Zellteilung, sodaß man umgekehrt auch sagen kann: kommt es zu einer stärkeren Zellvermehrung, so folgt daraus eine höhere Mutationsrate der latenten Viren, und die Möglichkeit, daß das bislang latente Virus jetzt infektiös wird, wird größer.

Wir stellen nun zur Diskussion, ob es sich in unserem Fall um ein ähnliches Geschehen handelt, wie es in den Punkten 1. bis 4. beschrieben und im Tierversuch beobachtet wurde.

Man darf wohl annehmen, daß bei dem Biß ausgedehnte Weichteilverletzungen in der Tiefe eingetreten sind. Diese führten zu den ersten Beschwerden, als durch die Schwangerschaft mit der übermäßig starken Flüssigkeitsretention das narbige Gewebe zur Aufquellung kam, und ein Druck auf den Nerven ausgeübt wurde. Bei der an-

schließenden Entquellung blieb dann eine Abschnürung des Nerven zurück, die schließlich zur Atrophie führte, dem Befund, der sich bei der Operation bot. Das excidierte Narbengewebe bot keinen Anhalt für einen malignen Prozeß, was umso erstaunlicher ist, wenn es in der unmittelbaren Kontinuität des Nerven innerhalb weniger Monate dann zur Entwicklung eines Rundzellensarkoms kommt.

In der Literatur sind derartige posttraumatische schnelle Sarkomentstehungen mehrfach beschrieben worden. Es handelt sich dabei nicht um die eigentlichen Narbenkreise, die nach *Die trich* im Durchschnitt eine Latenz von ungefähr 12 Jahren aufweisen, und die auf einer chronischen Reizwirkung auf die Reparationsvorgänge aufzufassen sind. *Tappeiner* nimmt für die schnelle Form des posttraumatischen Sarkomwachstums eine ausgeprägte Sarkomdisposition an und vermutet zudem eine generelle Minderwertigkeit des mesenchymalen Gewebes, das somit leichter zu geschwulstartiger Degeneration neigt. Außerdem muß das Trauma, damit ein Zusammenhang anerkannt werden kann, erhebliche, tiefgreifende und länger andauernde Gewebsveränderungen in der Folge aufweisen. In unserem Fall dürfte diese letztbeschriebene Vorstellung von *Tappeiner* nicht zutreffen, weil dann bereits nach dem Riß, der als ein stärkerer Eingriff als die Operation gewertet werden muß, es zur Geschwulstbildung hätte kommen müssen. Es muß also angenommen wer-

den, daß zwischen dem ersten und dem zweiten Trauma eine Determination des vorher gesunden Gewebes zu einer geschwulstbereiten Form stattgefunden haben muß, wenn wir den weiter oben dargelegten Vorstellungen über die Stellung des Traumas in der Sarkomgenese folgen wollen, wie sie allgemein anerkannt sind. Die Operation wäre dann das realisierende Moment gewesen, das aus einem Präcancer die Geschwulst wachsen ließ. Man konnte schon des öfteren derartige realisierende Operationen beobachten, etwa bei der Kapselsprengung bei Neurofibromen, die bei der Regeneration dann in einigen Fällen maligne entarteten (V i e t a und i a c k , H e l l n e r und andere). Diese Vorstellung wäre auch auf unseren Fall anwendbar, wenn nicht einige gewichtige Einwände erhoben werden müßten. Wie soll der Präcancer entstanden sein, oder wie soll es zu einer Determination gekommen sein ¹⁾, ob nicht der Narbenzug in der Nachbarschaft, die Massagenbehandlungen (D i e t r i c h), die Bestrahlungen und andere örtliche Maßnahmen schon früher hätten realisierend wirken müssen? Warum war das excidierte Narbengewebe völlig unauffällig und warum sah der Nerv bei der Operation oberhalb der 6 cm langen spindelförmigen Auftreibung völlig unverändert aus? Der von uns beobachtete Fall läßt sich also nicht in die Kette

¹ Wir verweisen in diesem Zusammenhang nochmals auf die Stellung des Traumas in der Geschwulstgenese und seine untergeordnete Bedeutung bei der Determination, die nach einem spezifischen Reiz verlangt.

Determination - Realisation, wie wir es sonst bei den traumatischen Krebsen können, einordnen; es müssen also noch andere Faktoren mitgewirkt haben.

In der Literatur finden sich viele Beiträge und Fälle zum Thema der traumatisch mitbestimmten Geschwulstentstehung. Aus dem letzten Weltkrieg konnte Dietrich 40 Fälle zusammenstellen; Werner (1930) konnte in Gutachten 32 Fälle von Krebs in Hieb-, Biß- und Stichverletzungen finden; er geht jedoch nicht näher auf die einzelnen Fälle ein. Über traumatisch mitbestimmte Geschwulstentstehungen am peripheren Nerven bringen Krause und Sperber zwei Zusammenstellungen, die jedoch aus einer Zeit stammen, in der ein viel zu hoher Prozentsatz aller Krebsvorkommen traumatisch bedingt erklärt wurden. Weitere Berichte stammen von Bardeleben, Zeitlhofer, Ritter, Finkelnburg, Philippsburg, Tappeiner, Biggs, Schinz, Körbler, Ebert, Frey und Knauer. Zum Vergleich mit unserem Fall lassen sich diese Berichte aber kaum heranziehen, weil wir zum einen noch nicht wissen, ob und wie ein Virus beim Menschen infektiös krebserregend sein kann, zum anderen aber, weil die beschriebenen Fälle zum Teil einen Präcancer voraussetzten, eine sehr ausgeprägte Krebsdisposition angenommen wird, oder aber das Geschehen ganz bewußt im Hinblick auf Determination und Realisation gesehen wird. Es müßten in Zukunft die traumatisch mitbestimmten Krebse auch dahingehend erörtert werden, ob nicht in einer der von uns weiter oben angegebenen

Weise ein Virus mit im Spiel sein könnte.

Für unseren Fall möchten wir annehmen, daß durch die Operation und den nachfolgenden Regenerationsreiz in der Umgebung des Nerven in den sich teilenden Zellen eine Mutation eines Virus, das beim Hundebiß eingebracht wurde, stattfand, und so die innerhalb 10 Monaten deutlich sichtbare Geschwulst entstanden ist.

Für die Überlassung der Arbeit und
für die Unterstützung bei der Ausführung
sei Herrn Prof. Dr. med. G. Schaltenbrand herzlichst gedankt.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- Andrewes, C.H. The bearing of recent work on the
virus theory of cancer.
Brit.med.J. 14 (1950), S. 81-85
- Aschoff, L. Path. Anatomie, Jena (1936)
- Bardeleben, H. Über Sarkome des N.Ischidiadicus und
seiner Äste.
Verhandl. dtsch. Ges. Chir. (1883)
- Bauer, K.H. Das Krebsproblem.
Berlin (1949 und 1963)
- Becker, Th. Tumor als Unfallfolge.
Zentr.Bl. Chir. Heft 17 a (1960)
- Berblinger, W. Die Schußverletzungen der peripheren
Nerven.
Handbuch der ärztlichen Erfahrungen
aus dem Weltkrieg, Band 8, Leipzig (1921)
- Büchner, F. Allgemeine und spezielle Pathologie,
München (1960)
- Burkitt, D.P. A sarcoma involting the jaws in
african children.
Brit. J. Surg. 46 (1958), S. 218
- Busch E. und
Erna Christensen, Tumors of peripheral nerves with
special reference to neurogenious
sarcomas.
Festschr. Nils Antoni, Acta sychia-
trica 46, Kopenhagen (1957), S. 72 -
93

- Bussebaum, G. Beitrag zu entzündlichen Tumoren unter dem Bilde bösartiger Geschwülste mit Berücksichtigung der sogenannten Riesenzellensarkome der Sehnenscheiden. Dissertation, Halle (1935)
- Giba Foundation Symposium, Tumor viruses of murine origine. 39, London (1962)
- Delldorf, G. Lymphomas of african children. J. Amer. med. Ass. 181, (1962), S.1026
- Dietrich, A. Allgemeine und spezielle Pathologie. Stuttgart (1948)
- Krebs im Gefolge des Krieges. Stuttgart (1950)
- Duran-Reynals, F. The reciprocal infection of ducks and chickens with tumor-inducing viruses. Canc. Res. 2, (1942), S. 343 - 369
- Ebert, G. Sarkomentstehung nach Verwundungen, Langenbecks Archiv 278, S. 218 - 228
- Eddy, B.E. und Mitarbeiter, Tumors induced in hamsters by injection of rhesus monkey kidney cell extracts. Proc. Soc. exp. Biol., New York, 107, (1961), S. 191
- v. Euler, H. Beobachtungen und Betrachtungen über die am Tumor-Stoffwechsel beteiligten Wirkstoffe. Nova Acta Leopoldina, Band 24, Leipzig (1961)

- Fenster, E. Tumor und Unfall.
Vortr. aus der praktischen Chirurgie,
Stuttgart (1937)
- Fischer-Wasels, B. Allgemeine Geschwulstlehre.
Handb. der norm. und path. Physiolo-
gie, Berlin (1927)
- Frey, R. und
Knauer, W. Sarkom und Trauma.
Langenbecks Archiv, 263 (1949),
S. 59 - 70
- Furth, J. und
Mitarbeiter, Observations and thoughts of tumor-
viruses.
Ciba Foundation Symposium 39, London
(1962), S. 138
- Geschickter, C.F. Tumors of peripheral nerves.
Amer. J. of Cancer 15, (1935), S. 377
- Girardi, A.J. und
Mitarbeiter, Search for viruses in human malignancies.
Proc. Soc. exp. Biol. 111, New-York
(1962), S. 343
- Gönnert, R. Virus und Krebsentstehung.
Verhandl. dtsch. Gesch. Path. 38,
Stuttgart (1954), S. 327
- Gross, L. Spontaneous leukemia developing in
C3H mice following inoculation, in
infancy, with AK-Leucemic extracts
or AK-Embryos.
Proc. Soc. exp. Biol. 76, New York
(1951), S. 27

- Gross, S. und
Schwartz, A. Neurologiy, 7, Minneapolis (1957),
S. 711 - 715, (aus Zentralblatt der
Neurologie, Band 149)
- Gore, Ira Primary malignant tumors of nerve.
Canc. Res. 5 (1945), S. 278
- Grace, J.T. und
Mitarbeiter, Oncogenic properties of extracts of
human tumors.
Proc. Amer. Ass. Canc. Res. 3 (1960),
S. 115
- Haagen, E. Viruskrankheiten des Menschen.
Darmstadt (1962)
- Hallervorden, J. Oligodendrogliom nach Hirntrauma,
Nervenarzt, 19. Jahrgang, 3/4,
Berlin (1948)
- Harbers, E. Zur Frage der Virusgenese im Neoplasma.
Dtsch. med. Wschr. 85 (1960), S. 2309
- Hellner, E. Neurofibrome und ihre Entartung in
Narben.
Langenbecks Archiv für klinische Chirurgie
289 (1956), S. 492
- Höring, F.O. Klinische Infektionslehre.
Berlin (1962)
- Höffmann, F. Über bösartige Geschwülste der peri-
pheren Nerven.
Dissertation, Bonn (1922)
- Ingebor, F.A. Der Erblichkeits- und Konstitutions-
faktor in der Krebsgenese.
Krebsarzt 2, Wien (1947)

- Jenkins, S.A. Solitary tumors of peripheral nerve trunks.
J. Bone Surg. 34 - B (1952),
S. 401 - 411
- Kampschmidt, R.F. und
Mitarbeiter, Duplication of some of the systemic effects of four different tumors by extracts from those tumors.
Canc. Res. 20 (1960), S. 368
- Körbler, J. Geschwulstentstehung nach Trauma und Unfall.
Zeitschrift für Krebsforschung 46,
Berlin (1937)
- Krebsbildung nach Kriegsverletzungen.
Klin. Wschr. 1 (1940), S. 665
- Krause, F. Über maligne Neurome und das Vorkommen von Nervenfasern in denselben.
Samml. klin. Vortr. Nr. 294, Leipzig
(1887)
- Krauss, H. Bildung eines Sarkoms im Bereich einer Episiotomienarbe.
Dissertation, Erlangen (1960)
- Kreiner, A. Lupus-Krebs.
Med. Welt 14 (1940), S. 604
- Lubarsch,
Henke,
Rössle, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie.
17. u. Berlin 1951
- Lacour, F. und
Mitarbeiter, Transplantable malignant tumors in mice induced by preparations containing ribonucleic acid extracted from human and mouse tumors.
J. nat. Canc. Inst. 24 (1960), S. 330

- Maseritz, J.H. Neurogenic sarcoma.
J. Bone and Joint Surg. 24 (1942),
S. 586
- Massons, F. Tumeurs humains.
Paris (1956)
- Mc Allister, R.M. und
Mitarbeiter, Cytologic and virologic studies of
cultures derived from neoplastic and
non-neoplastic tissues of children.
Lab. Invest. 12 (1963), S. 343
- Mc Intosh, J. On the nature of the tumors induced
in fowls by injections of tar.
Brit. J. Exper. Path. 14 (1933),
S. 422
- Melnick, J.L. Papova virus group.
Science 135 (1962), S. 1128
- Miller, G.F. and
Ketcham, A.S. Effect of bacterial infection in tu-
mor cell contamination of operative
wounds.
Surg. Forum 13 (1962), S. 98
- Money, R.A. Tumors of peripheral nerves.
Austral. a. N.Zeald. Surg 19 (1949),
S. 239 - 245
- Moore, A.E. und
Mitarbeiter, Culture characteristics of four perma-
nent lines of human cancer cells.
Canc. Res. 15 (1955), S. 578 - 602
- Orth, O. Sarkom und Trauma.
Zbl. Chir. 38 (1941),

- Ott, G. und
Frey, R. Klinische Beobachtungen und stat.
Auswertung bei 780 Sarkomkranken.
Langenbecks Archiv für klinische Chi-
rurgie 295 (1960), S. 971
- Philippsberg, K. Über traumatisch entstandenes Sarkom.
Klin. Wschr. 48 (1922)
- Printz, J.H. and
Printz, O.J. Massive peripheral nerve tumor.
Amer. Surg. 18 (1952), S. 1065 - 1070
- Quick, D. and
Cutler, M. Neurogenic sarcoma.
Ann. Surg. 84 (1927), S. 810
- Ritter, S.A. Primary neurogenic sarcoma of the
forearm following trauma at golf.
Amer. J. Surg. 56 (1942), S. 501
- Rubin, H. und
Temin, H.M. Infections with the Rous sarcoma virus
in vitro.
Fed. Proc. 17 (1958), S. 994
- Ruska, H. Die Elektronenmikroskopie in der
Virusforschung. aus:
Doerr, R. und Hallauer, O.: Handbuch
der Virusforschung, 2. Ergänzungsband,
Wien (1950)
- Schink, W. and
Bruechle, H. Traumarelated sarcoma genesis.
Bruns Beitr. klin. Chir. 202 (1960),
S. 421
- Schinz, H.R. Unfall und Krebs.
Zschr. Unfall-Medizin 35, Zürich (1942)

- Schramm, G. Biochemie der Viren.
Organ. Chemie in Einzeldarstellungen
5, Berlin (1954)
- Schwartz, S.O. und
Schoolman, H.M. The etiologie of leukämia: The status
of the Virus as causative Agent - A
review.
Blood 14 (1959) S. 279
- Seiffert, J. Carcinom und Trauma in der Unfallbe-
gutachtung.
Dtsch. Zschr. Chir. 205 (1927),
S. 145 - 156
- Simon, H. Die Sarkome.
Neue dtsch. Chir. 43 (1928)
- Sperber, A. Über bösartige Geschwülste der peri-
pheren Nerven.
Dissertation, Berlin (1913)
- Spielmeyer, W. Histopathologie des Nervensystems,
Berlin (1922)
- Stanley, W.M. Die Beziehungen zwischen Virus und
Krebs.
Krebsarzt 12, Wien (1957), S. 307
- Steward, S.E. und
Mitarbeiter, The induction of neoplasma with a sub-
stance released from mouse tumors by
tissue cultures.
Virologie 3 (1957), S. 380

Symposium "The possible role of
viruses in cancer",
Canc. Res. 20 (1960), S. 669

- Tappeiner, S. Sarkomgenese und Trauma.
Klin. Wschr. 35, Wien (1939), S. 812
- Trentin, J.J. und Mitarbeiter, The quest for human cancer viruses.
Science 137 (1962), S. 835
- Vieta, J.O. and Pack, G.T. Malignant neurilemmomas of peripheral nerves.
Amer. J. Surg. 82 (1951), S. 416
- Werner, R. Trauma und Geschwulstentstehung.
Zschr. für Krebsforschung 32, Berlin (1930)
- Zeitlhofer, G. Über die maligne Ausartung von Neurofibromen.
Krebsarzt 2, Wien (1947), S. 301 - 312

- Schramm, G. Biochemie der Viren.
Organ. Chemie in Einzeldarstellungen
5, Berlin (1954)
- Schwartz, S.O. und
Schoolman, H.M. The etiologie of leukämia: The status
of the Virus as causative Agent - A
review.
Blood 14 (1959) S. 279
- Seiffert, J. Carcinom und Trauma in der Unfallbe-
gutachtung.
Dtsch. Zschr. Chir. 205 (1927),
S. 145 - 156
- Simon, H. Die Sarkome.
Neue dtsh. Chir. 43 (1928)
- Sperber, A. Über bösartige Geschwülste der peri-
pheren Nerven.
Dissertation, Berlin (1913)
- Spielmeyer, W. Histopathologie des Nervensystems,
Berlin (1922)
- Stanley, W.M. Die Beziehungen zwischen Virus und
Krebs.
Krebsarzt 12, Wien (1957), S. 307
- Steward, S.E. und
Mitarbeiter, The induction of neoplasma with a sub-
stance released from mouse tumors by
tissue cultures.
Virologie 3 (1957), S. 380

Symposium "The possible role of
viruses in cancer",
Canc. Res. 20 (1960), S. 669

- Tappeiner, S. Sarkomgenese und Trauma.
Klin. Wschr. 35, Wien (1939), S. 812
- Trentin, J.J. und Mitarbeiter, The quest for human cancer viruses.
Sciense 137 (1962), S. 835
- Vieta, J.O. and Pack, G.T. Malignant neurilemomas of peripheral nerves.
Amer. J. Surg. 82 (1951), S. 416
- Werner, R. Trauma und Geschwulstentstehung.
Zschr. für Krebsforschung 32, Berlin (1930)
- Zeitlhofer, G. Über die maligne Ausartung von Neurofibromen.
Krebsarzt 2, Wien (1947), S. 301 - 312

L e b e n s l a u f

Ich, Richard Demers, wurde am 23. 5. 1939 in Moers/Rhein als zweiter Sohn des Studienrats Hans Demers und seiner Gattin Annemarie geboren. Meine Schulzeit beendete ich im Februar 1959 mit dem Abitur am Moltkegymnasium in Krefeld. Nach Studien in Würzburg, Innsbruck und Wien bestand ich am 14. Dezember 1964 in Würzburg mein Staatsexamen vollständig.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Richard Demers

OFFSETDRUCK GUGEL
87 Würzburg, Burkarderstr. 9
Tel. 599 791 (549 55)

OFFSETDRUCK GUGEL
87 Würzburg, Burkarderstr. 9
Tel. 599 791 (549 55)